

792/6.

Chemische und pharmacologische Untersuchungen
über die
Lobelia nicotianaefolia.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

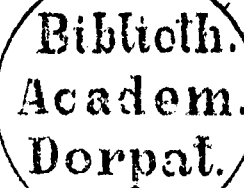
verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl.
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Hermann v. Rosen.
Arzt.



Biblioth.
Academ.
Dorpat.

Ordentliche Opponenten:

Dr. Th. v. Openhowski. — Prof. Dr. A. Vogel. — Prof. Dr. G. Dragendorff.

Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.
1886.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.
Referent: Professor Dr. G. Dragendorff.
Dorpat, den 12. Februar 1886.

Nr. 48

Decan: Raehlmann.

Meiner Mutter

IN LIEBE UND DANKBARKEIT

gewidmet.

D80616

Die Herren Prof. Dr. G. Dragendorff und
Privat-Doc. Dr. Th. v. Openchowski bitte ich an
dieser Stelle meinen wärmsten Dank für die lebens-
würdige Förderung und Unterstützung bei dieser Arbeit
entgegenzunehmen.

Vor einiger Zeit erhielt Herr Prof. Dragendorff von Herrn Prof. W. Dymock in Bombay durch Vermittelung des Herrn Henry G. Greenish in London einige Kilogramm einer Drogue, welche die Blätter, die Stengel und die zahlreich vertretenen Früchte der *Lobelia nicotianae-folia* enthielt. Da eine chemische Analyse und pharmacodynamische Werthbestimmung dieser *Lobelia*, welche in Ostindien als Volksheilmittel Verwendung findet, bisher nicht stattgefunden hat und von Herrn Prof. Dymock gewünscht wurde, so unternahm ich auf Herrn Prof. Dragendorff's Anregung eine dahin gehende Untersuchung. Die Bestimmung der wesentlichsten chemischen Bestandtheile sowie der toxischen Eigenschaften dieser Pflanze war der Zweck der vorliegenden Arbeit. Vorwiegendes Interesse beanspruchte dabei die Frage, ob die *L. nicotianae-folia* ein dem Lobelin der *Lobelia inflata* entsprechendes Alkaloid enthält.

Die nachstehenden Angaben über die Pflanze, mit denen ich meine Arbeit einleiten will, entnehme ich dem Werk: *The vegetable Materia medica of western India* by W. Dymock. (III, p. 388.) — „Die *Lob. nicotianae-folia*, indisch Deonal, Bokenal oder Dhaval genannt, ist zuerst von Heyne beschrieben worden, der sie in der Nähe von Bangalore fand. Sie ist auf den Gebirgsketten von Ceylon

und im südlichen und westlichen Indien heimisch. Graham (Bombay Plants) erzählt, dass die trockenen Stengel, die in der Mitte hohl sind, auf dem Bazar von Mahableshwar verkauft werden und als Kolorihörner (Kolorihorns) zum Sammeln der Viehheerden und Verscheuchen der Wölfe Verwendung finden. Nach Dr. Gibson hat die Pflanze den Mahrattanamen Deonal wahrscheinlich in Anspielung auf ihre Anwendung als Zauberflöte erhalten.“

„Ueber ihre medicinischen Eigenschaften scheint kaum irgend Etwas bekannt zu sein. In der Pharmacopoe von Indien wird angeführt, dass ein Aufguss der Blätter als Antispasmodicum angewandt wird. Das in den Händen zerriebene, trockene Kraut ist äusserst scharf; der Staub reizt die Kehlkopf- und Nasenschleimhaut in ähnlicher Weise wie Tabak. Der ursprüngliche Name Bokenal oder Rohrgiftpflanze (tubular poison plant) deutet darauf hin, dass die Pflanze giftig ist, doch liegen darüber keine Beobachtungen vor. In der anglo-indischen medicinischen Literatur wird die Pflanze sonst nirgends erwähnt.“

„Beschreibung. Die Blätter ähneln denen des Tabaks, sind fein gezackt und mit einfachen Haaren besetzt. Der untere Theil des Stengels ist holzig, $1\frac{1}{2}$ Zoll oder mehr im Durchmesser, der obere Theil bildet eine hohle Röhre, welche in einem mit Blüthendolden dicht besetzten Kopfe endigt.

Die letzteren sind ungefähr einen Fuss lang, und wenn die Pflanze Früchte trägt, sind sie dicht besetzt mit kugeligen Kapseln von der Grösse einer Erbse, an denen noch ein Theil der getrockneten Blüthe hängt. Die Samenkapseln sind zweifächerig und jedes Fruchtfach enthält eine fleischige Placenta mit zahlreichen Samen. Der Same ist sehr klein ($\frac{1}{50}$ Zoll lang), oval, abgeplattet und mit zarten Linien

versehen. Seine Farbe ist hellbraun. Die ganze Pflanze ist in getrocknetem Zustande mit kleinen Fleckchen einer harzigen Ausschwitzung bedeckt und schmeckt scharf und beissend.“

„Was die chemische Zusammensetzung betrifft, so sind Versuche dieselbe zu ermitteln bisher nicht ausgeführt. Sechs Unzen vom trockenen Kraut geben mit rectif. Weingeist eine halbe Unze eines dunkelbraunen, harzigen Extracts.“

Ausser dem eben citirten Werk finden sich in der einschlägigen Literatur nirgends genauere Angaben über die Pflanze.

Die Lobeliaceen enthalten bekanntlich einen scharfen, äzenden Milchsaft, welcher, innerlich genommen, Entzündung des Darmtractus hervorruft und in grossen Dosen den Tod zur Folge haben kann. Die einzige, in chemischer und pharmacologischer Beziehung genauer erforschte Species aus der genannten Pflanzengruppe ist die in Nordamerika heimische *Lobelia inflata*, welche als Emeticum und Antiasthmaticum besonders in den Vereinigten Staaten gebräuchlich ist. Das Lobeliin, welches höchst wahrscheinlich als das active Princip dieser Pflanze anzusehn ist, haben zuerst Bastick¹⁾ und Procter²⁾ als stark alkalisch reagirendes, ölartiges Alkaloid isolirt. Was die verschiedenen, bisher gebräuchlichen Darstellungsmethoden betrifft, so verweise ich Diejenigen, welche sich dafür interessiren, auf das Werk „Die Pflanzenstoffe etc. von A. und Th. Husemann und A. Hilger; p. 1346, resp. die dort enthaltenen Literaturhinweise. Ueber die Reac-

1) Pharm. Journ. Trans. 10. 217 und Journ. Pharm. (3) 19. 454.

2) Pharm. Journ. Trans. 10. 456.

tionen des Lobeliins giebt F. T. Mayer¹⁾ Folgendes an: Eine wässrige und saure Lösung wird durch Jodjodkalium braunroth, durch Kaliumquecksilberjodid blassgelb, durch Gerbsäure weiss gefällt; eine wässrige Lösung wird ferner durch Silbernitrat weiss, durch Gold- und Platinchlorid gelblich, durch Quecksilberchlorid dagegen nicht gefällt. Nach Prof. Dragendorff giebt Froehde's Reagens mit trockenem salzsaurem Lobelin eine rothe Färbung, welche allmählich in Violett übergeht.

Ueber das Bastick-Procter'sche Lobelin liegen pharmacologische Versuche von Ott²⁾ vor, wonach dasselbe in in vieler Hinsicht sich dem Nicotin und Coniin analog verhält, an Giftigkeit jedoch diesen und andern flüchtigen Alkaloiden nachsteht.

Ott stellte 1875 zunächst mit einer kleinen Quantität des Giftes einige Versuche an, wonach das Lobelin ein auf das respiratorische Centrum wirkendes Gift ist, welches bei Katzen auch die Temperatur stark herabsetzt und in eigenthümlicher Weise auf die peripheren vasomotorischen Nerven wirkt, die es in kleinen Dosen reizt, woraus Steigerung des Blutdrucks resultirt. Eingehendere Untersuchungen an Fröschen, Kaninchen und Hunden liess Ott bald darauf folgen. Die Resultate dieser Untersuchungen fasst er in folgendem Resumé zusammen:

1. Lobelin lähmt, ebenso wie Nicotin und Coniin, die motorischen Nerven.

2. L. stört nicht die Functionen der sensiblen Nerven und der quergestreiften Muskeln.

3. Lobelin, Nicotin und Coniin setzen die Erregbarkeit des Rückenmarks herab.

4. L. stört die Willkürbewegung und das Coordinationsvermögen.

5. Es verlangsamt eine Zeit lang den Puls, worauf eine Beschleunigung folgt die oft die Norm überschreitet.

Nicotin thut dasselbe, während das Coniin nach Lautenbach die Herzbewegung beschleunigt.

6. Diese Wirkung auf den Puls ist auf eine Beeinflussung der herzbewegenden Ganglien zurückzuführen.

7. L., N. und C. setzen den Blutdruck eine Zeit lang herab, worauf eine Erhöhung folgt, die fast die Norm überschreitet.

8. Diese Erhöhung des Blutdrucks ist zurückzuführen, entweder auf eine periphere vasomotorische Wirkung oder auf eine Erregung der vasomotorischen Centra im Rückenmark.

9. L., N. und C. lähmen die Vagi.

10. Bei grossen Dosen ist das vasomotorische Centrum gelähmt, sowohl bei directer wie bei indirecter Reizung.

11. L. N. und C. beschleunigen die Respirationsbewegungen.

12. Nach Durchschneidung der Vagi verursachen Lobelin und Coniin keine Beschleunigung der Athembewegungen.

13. L. erhöht zuerst die Temperatur und setzt sie dann herab; N. und C. setzen die Temperatur herab.

Da das Lobelin bisher noch nicht genauer chemisch untersucht worden ist, so entzieht es sich unserer Beurtheilung, ob das bei den obigen Versuchen benutzte amerikanische Präparat als chemisch reines gelten kann.

1) Vierteljahrschr. f. pract. Pharm. 15. 293.

2) Boston Med. und Surgical Times Febr. 4. 1875 und Philadelphia Med. Times, Dec. 11. 1875.

Chemischer Theil.

Zu den chemischen Untersuchungen wurde theils die im Mörser grob zerkleinerte Drogue, theils das fein gepulverte Kraut benutzt; die gewichtsanalytischen Bestimmungen wurden sämmtlich mit fein gepulvertem Material ausgeführt.

Die Trockenbestimmung des gepulverten Krautes bei einer Temperatur von 110° ergab einen Feuchtigkeitsgehalt von **12,77 %**. Beim Verbrennen lieferte das Pulver 9,82 % Asche, wovon 0,47 % Sand in Abrechnung zu bringen sind; also wahre Asche = **9,35 %**. Die Asche enthielt 11,83 % Phosphorsäure und 8,31 % Schwefelsäure; das lebhaft Aufbrausen beim Uebergiessen mit Salzsäure deutete ausserdem auf einen relativ bedeutenden Gehalt an Carbonaten.

Untersuchungen auf Fett und andere in Petroläther lösliche Substanzen.

Zur Fettbestimmung wurden 5 Grm. des gepulverten Krautes mit 50 Ccm. leichtsiedendem Petroläther in einem Cylinderglase mit Glasstöpsel unter zeitweisem Umschütteln mehrere Tage macerirt, hierauf die überstehende Flüssigkeit filtrirt und in zwei Portionen zu je 10 Ccm. und einer dritten zu 15 Ccm. auf tarirten, parallelwandigen Glaschälchen verdunstet. Die beiden ersten Portionen ergaben

jede einen Rückstand von 0,0368 Grm., die dritte von 0,0552 Grm. Alle drei Portionen ergaben mithin übereinstimmend einen Procentgehalt von **3,68** in Petroleumäther löslicher Stoffe, namentlich Fette. Der relativ hohe Fettgehalt dürfte auf die in der Drogue zahlreich vertretenen Samen der Pflanze zurückzuführen sein.

Bestimmung der in Aether löslichen Stoffe, Harz und Chlorophyll.

Zur Bestimmung der in Aether löslichen Substanzen wurden gleichfalls 5 Grm. des Pulvers mit 50 Ccm. Aether unter Umschütteln mehrere Tage macerirt, und wurde mit dem Aetherauszuge dann in derselben Weise verfahren, wie bei der Fettbestimmung. Der Auszug, der in 3 Portionen zu je 10 Ccm. verdunstet wurde, hinterliess im Mittel 0,0569 Grm. oder 5,69 % in Aether lösliche Substanzen. Da das in Petroläther übergehende Fett auch in Aether vollständig löslich ist, so sind von dieser Zahl 3,68 % in Abrechnung zu bringen; es bleiben demnach für in Aether lösliches Harz nebst Chlorophyll **2,01 %** übrig.

Bestimmung der in absolutem Alkohol und Wasser löslichen Substanzen.

Von dem in Aether unlöslichen Rückstande gingen in abs. Alkohol noch **0,68 %** in Lösung über.

Von dem in Alkohol ungelösten Rückstande waren 5,42 % in destillirtem Wasser löslich, während bei der Extraction der Originalsubstanz mit destill. Wasser 14,84 % in Lösung übergingen. Wenn bei dieser directen Wasserextraction bedeutend grössere Mengen gelöst wurden, wie

durch Wasser nach Alkoholbehandlung, so erklärt sich dies zum Theil daraus, dass Aether und Alkohol Albumin-substanzen coaguliren und Schleim u. dergl. schwerlöslich machen, welche Substanzen dann durch Wasser nicht mehr aufgenommen werden, zum Theil daraus, dass gewisse Substanzen sowohl in Alkohol, wie in Wasser löslich sind.

Zur Bestimmung der Pflanzensäuren wurden 10 Ccm. eines Wasserauszuges von 5 Grm. des Krautes mit 50 Ccm. dest. Wasser verwandt. Was zunächst das qualitative Verhalten betrifft, so gab der wässrige Auszug mit essigsaurem Blei einen starken, dunkelbraunen Niederschlag, ebenso mit Kupferacetat; Eisenchlorid gab einen rothen Niederschlag, während Gerbsäure- und Zuckerreactionen fehlten. Dieses Verhalten stimmt mit dem der Lobelsäure überein, doch kann ich für die völlige Identität der gefällten Substanz mit der genannten Säure weiter nicht eintreten.

Der aus 10 Ccm. durch Bleiacetat gefällte Niederschlag wurde 24 Stunden in der Flüssigkeit stehen gelassen, dann auf tarirtem Filter gesammelt, getrocknet, gewogen, hierauf mit salpetersaurem Ammoniak im Porzellantiegel verbrannt, und dann der Verbrennungsrückstand, der dem Bleioxyd + Filterasche entspricht, gleichfalls gewogen. Der Gewichtsverlust entsprach 0,0621 Grm. Es fanden sich also **6,21 %** einer Substanz, die wahrscheinlich zum Theil aus Lobelsäure besteht.

Das Filtrat wurde verwandt um das Vorhandensein von Zucker zu eruiern. Nach Fällung und Entfernung des überschüssigen Bleiacetats durch Schwefelsäure wurde das Filtrat theils direct mit Fehling'scher Lösung untersucht, theils nachdem es zuvor eine halbe Stunde gekocht worden. Das Resultat war in beiden Fällen ein negatives,

so dass das Vorhandensein von Saccharosen, Glycosen, Inulin oder Dextrin ausgeschlossen werden muss.

10 Ccm. des Wasserauszuges wurden zur Bestimmung des in Wasser löslichen Schleimes nebst den durch Alkohol coagulirbaren, löslichen Eiweisssubstanzen verwandt. Nach Zusatz von 30 Ccm. absolutem Alkohol und mehrstündigem Stehenlassen wurde die gefällte Substanz auf tarirtem Filter gesammelt, bei 110° getrocknet und gewogen. Ihre Menge entsprach 0,0323 Grm., wovon noch 0,0073 Grm. abzurechnen sind. Es fanden sich also **2,5 %** in Wasser löslicher Pflanzenschleim und Eiweisssubstanzen.

Bestimmung der Metarabinsäure (Pectin).

Zur Bestimmung des in Wasser unlöslichen Pflanzenschleims wurde der in Wasser unlösliche Rückstand mit 100 Ccm. stark verdünnter Natronlauge (1 : 1000) 24 Stunden macerirt, hierauf abfiltrirt und auf 25 Ccm. des Filtrats, nachdem Essigsäure bis zur neutralen Reaction hinzugefügt war, 75 Ccm. Alkohol zugesetzt. Der gallertige Niederschlag wurde auf tarirtem Filter gesammelt, bei 110° getrocknet und gewogen. Sein Gewicht betrug 0,004 Grm. nach Abzug der Aschenbestandtheile 0,0034 Grm. Das macht auf 5 Grm. des Pulvers 0,0136 Grm. = **0,27 %**, in Wasser unlöslichen, in verd. Natronlauge löslichen Pflanzenschleimes (Metarabinsäure). Eiweisssubstanzen pflegen durch Natronlauge in beträchtlicher Menge gelöst zu werden, doch lehrt die Erfahrung, dass sie beim geschilderten Verfahren durch Alkohol meistens nicht mehr coagulirt werden.

Bestimmung der Cellulose.

Zur Bestimmung des Zellstoffs wurden 5 Grm. des Krautes mit einer Lösung von Salpetersäure vom spec. Ge-

wicht 1,18 und 2 Grm. chlórsaurem Kali mehrere Tage unter zeitweiligem Umschütteln macerirt, hierauf verdünnt die Salpetersäure auf tarirtem Filter abfiltrirt und der Rückstand auf dem Filter mit destillirtem Wasser, ammoniakhaltigem Wasser und Alkohol ausgewaschen. Der bei 110° getrocknete Rückstand wog 1,4915 Grm. nach Abzug der anorganischen Bestandtheile 1,4292 Grm. = **28,58 %** Cellulose

Bestimmung der stärkeartigen Substanzen.

Zu diesem Zweck wurden 5 Grm. des Krautes mit 4 procentiger alcoholischer Kalihydratlösung in einer luftdicht verschlossenen Stöpselflasche mehrere Tage in einer Temperatur von 50—80° stehen gelassen, hierauf die Kalilösung abfiltrirt und der Rückstand zuerst mit Alkohol, dann mit Wasser ausgewaschen. Sodann wurde der Rückstand, nachdem er noch zwei Tage lang in einer Temperatur von 50—60° getrocknet worden war, mit 200 Ccm. Wasser und 1 % Salzsäure 4 Stunden unter Rückflusskühlung gekocht, das verdunstete Wasser ersetzt, und dann eine Titrirung nach der im hiesigen pharm. Institute gebräuchlichen Methode von Prof. Dr. Dragendorff mit frisch bereiteter Fehling'scher Lösung vorgenommen. Die Filtration geschah unter Zuhülfenahme der Reaction mit gelbem Blutlaugensalz und ergab eine vollständige Entfärbung von 10 Ccm. Fehling'scher Lösung bei Verbrauch von 138 Ccm. Da 10 Ccm. Fehling'scher Lösung 0,05 Grm. Glycose entsprechen, so wurden von 5 Grm. der Drogue durch das Kochen mit verd. Salzsäure $138 : 0,05 = 200 : X = 0,0724$ Grm. Glycose erzeugt. Daraus berechnen sich nach den Formeln $C_6H_{12}O_6 : C_6H_{10}O_5$ 0,0646 Grm. = **1,29 %** amyllumartige Substanzen.

Bestimmung des Stickstoffs und der eiweissartigen Substanzen.

Die quantitativen Stickstoffanalysen wurden nach der Methode von Varrentrap-Will ausgeführt. Die Menge des Stickstoffs wurde bestimmt

1) In der Originalsubstanz,

2) In dem mit Wasser,

3) In dem mit Wasser und verd. Natronlauge (1 : 1000) extrahirten Kraut. Der Stickstoff wurde durch Verbrennen des bei 110° getrockneten Krautes mit Natronkalk in Ammoniak übergeführt, dieses in Salzsäure aufgefangen, die überschüssige HCl durch Eindampfen entfernt und das mit Wasser aufgenommene Chlorammonium mit $\frac{1}{10}$ Silbernitratlösung titirt.

I. Die Bestimmung in der Originalsubstanz ergab in zwei Titrationen übereinstimmend einen N-gehalt von 3,3 %. Durch Multiplication dieser Zahl mit dem Eiweissfactor 6 berechnet sich der Gehalt an Eiweisssubstanzen auf 19,8 %. (Der Factor 6 statt des gewöhnlichen 6,25 wurde für den vorliegenden Fall gewählt, weil wegen der reichlich vertretenen Samen auf Eiweisssubstanzen geschlossen werden musste, deren Stickstoffgehalt höher ist als 16 %). Ein Theil des Stickstoffs ist übrigens auf Rechnung der vorhandenen Alkaloide zu setzen, deren Menge, nach den ausgeführten Versuchen zu schliessen, 1 % nicht übersteigen dürfte.

II. Die N-bestimmung des mit Wasser extrahirten Krautes ergab in drei Titrationen im Mittel 3,748 % N = 22,488 % Eiweiss.

Da das mit Wasser extrahirte Kraut ca. 77 % der Originalsubstanz ausmacht, so berechnet sich für diese ein Ge-

halt von 17,315 % in Wasser unlöslicher und von **2,485** % in Wasser löslicher eiweissartiger Substanzen und Alkaloide.

III. Die N-bestimmung des mit verdünnter Natronlauge extrahirten Krautes ergab in drei Titrationsen einen N-gehalt von im Mittel 2,6084 % = 15,6522 % Eiweiss.

Da das mit Wasser und verdünnter Natronlauge ausgezogene Kraut ca. 58 % Unlösliches hinterliess, so berechnet sich der Gehalt an eiweissartigen Substanzen, die weder in Wasser, noch in verdünnter Natronlauge löslich sind, auf **9,087** %, derjenige der in Wasser nicht, wohl aber in verdünnter Natronlauge löslichen Eiweisssubstanz auf **8,228** %.

Die Alkaloide, deren quantitative Bestimmung nicht möglich war, werde ich weiter unten besprechen.

Eine Recapitulation der Ergebnisse der quantitativen Analyse lasse ich nachstehend folgen.

Die Analyse hat ergeben auf 100 Theile der Drogue:

Feuchtigkeit	12,77	Theile.
Asche(davon im Wasser lösliche Theile 2,04 %)	9,35	„
Sand	0,47	„
In Wasser lösliche Eiweisssubstanz und Alkaloide	2,49	Th.
In Wasser unlösl., in verdünnter Natronlauge lösl. Eiweiss	8,23	„
Unlösl. Eiweisssubstanz	9,09	„
Zellstoff	28,58	Theile.
Fett und sonstige in Petroläther lösl. Subst	3,68	„
In Aether lösl. Harz und Chlorophyll	2,01	„
In Wasser löslicher Schleim	2,5	„
Metarabinsäure	0,27	„

3,3 % Stickstoff.

Lobeliasäure (?) und sonstige Pflanzensäuren	6,21	Theile.
Stärkeartige Substanzen	1,29	„
Sonstige in Wasser lösl. Substanzen	1,6	„
Sonstige in Wasser unlösl. Substanzen, (Cuticularsubst. Lignin etc.)	11,46	„
	100,00	Theile.

Untersuchung auf Alkaloide.

Da bei der Verwandtschaft der *L. nicotianaefolia* mit mit der *L. inflata* in erster Linie auf das Vorhandensein von Lobelin geschlossen werden durfte, so wurde zunächst eine darauf gerichtete Untersuchung vorgenommen.

Ein Auszug aus 50 Grm. der Drogue wurde mit Petroleumäther behandelt, da diese Flüssigkeit besonders geeignet ist, um flüchtige Alkaloide aufzunehmen und das Lobelin zu den sogenannten flüchtigen, bei gewöhnlicher Temperatur flüssigen Pflanzenbasen gerechnet wird.

Die grob zerkleinerte Drogue wurde mit 300 Cm Wasser eine halbe Stunde digerirt, nach Zusatz von 10 Tropfen Schwefelsäure unter zeitweisem Umschütteln 24 Stunden kalt gestellt, dann colirt und der Colatur 3 Raumtheile Alkohol zugesetzt. Nachdem 3 Stunden nachher filtrirt und der Alkohol durch Destillation beseitigt worden war, wurde der saure Destillationsrückstand mit Petroläther ausgeschüttelt, zunächst nur um Verunreinigungen zu beseitigen. Hierauf wurde die Lösung mit Ammoniak übersättigt und dann nochmals mit Petroläther behandelt. Die Ausschüttelung aus ammoniakalischer Lösung lieferte beim Verdunsten einen theilweise flüchtigen, anfangs öligen, später einen geringen amorphen Rückstand. Durch äthe-

rische Salzsäure wurde aus dem Petrolätherauszuge ein weisslicher Niederschlag gefällt, augenscheinlich die salzsaure Verbindung eines flüchtigen Alkaloides. Bei Zusatz von Pikrinsäure zur wässrigen Lösung dieser salzsauren Verbindung entsteht ein gelber, von Brombromkalium ein gelblicher Niederschlag. Durch Goldchlorid wird ein gelber Niederschlag gefällt, der sich verhältnissmässig schwer reduciren lässt. Bei Behandlung mit Froehde's Reagens entsteht eine rothe Färbung, die allmählich in Violett übergeht, eine Reaction, die für das Lobelin charakteristisch ist.

Um sonstige etwa vorhandene Alkaloide oder Bitterstoffe nachzuweisen, wurden weitere 25 Grm. der Drogue in der oben geschilderten Weise verarbeitet und dann eine successive Behandlung mit Petroläther, Benzin und Chloroform vorgenommen, und zwar wurde zuerst aus der mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerten, dann aus der mit Ammoniak übersättigten Lösung in der angegebenen Reihenfolge ausgeschüttelt. Die sechs Ausschüttelungen wurden zu je 3 Portionen auf Uherschälchen verdunstet und die Rückstände mit den Gruppenreagentien und auf Farbenreactionen geprüft.

Es wurden hierbei folgende Reactionen beobachtet:

1. Bei Ausschüttelung aus saurer Lösung.

a) Petroläther. Der Rückstand gab mit Schwefelsäure eine Braunfärbung, bot aber im Uebrigen nichts Characteristisches dar.

b) Benzin. Die Benzinausschüttelung enthielt nur geringe Mengen eines Alkaloids. Sie verhielt sich in qualitativer Beziehung wesentlich ebenso, wie die unten geschil-

derte Chloroformausschüttelung, nur waren die Reactionen weniger deutlich ausgeprägt.

c) Chloroform. Jodjodkalium gab einen starken kermesfarbenen Niederschlag. Kaliumquecksilberjodid und Brombromkalium gaben ebenfalls einen starken Niederschlag.

Pikrinsäure	} riefen deutliche Trübung hervor.
Goldchlorid	
Gerbsäure	

Vanadinschwefelsäure gab eine deutlich violette Färbung, die später in Braun überging.

2. Bei Ausschüttelung aus ammoniakalischer Lösung.

a) Petroläther. Das Verhalten der alkalischen Petrolätherausschüttelung gegen die Gruppenreagentien ist bereits oben geschildert. Vanadinschwefelsäure gab mit der, ohne ätherische Salzsäure verdunsteten Ausschüttelung keine Verfärbung.

b) Benzin. In das Benzin schien das Alkaloid nur in geringer Menge übergegangen zu sein.

Pikrinsäure gab eine ziemlich deutliche Trübung. Vanadinschwefelsäure gab eine kirschrothe bis violettrothe Färbung.

c) Chloroform. Der Rückstand liess unter dem Mikroskop säulenförmige, gestreifte Krystalle von ziemlich unregelmässiger Gestalt erkennen.

Jodjodkalium, Kaliumquecksilberjodid und Brombromkalium gaben einen starken Niederschlag; Pikrinsäure und Gerbsäure dagegen nur eine schwache Trübung. Vanadin-

schwefelsäure gab dieselbe Reaction, wie bei der Benzin-ausschüttelung, nur weniger deutlich ausgeprägt. Froehde's Reagens gab eine braune, in grün übergehende Färbung.

Aus dem geschilderten Verhalten der einzelnen Ausschüttelungen ist ersichtlich, dass es sich im vorliegenden Fall höchst wahrscheinlich um zwei verschiedene Alkaloide handelt, ein flüchtiges, welches vom Petroläther aufgenommen wird und wahrscheinlich mit dem Lobelin identisch ist, und ein festes, das in geringerer Menge in Benzin, in grösserer Menge in Chloroform übergeht. Auf das feste Alkaloid sind wohl die oben beschriebenen, säulenförmigen Krystalle zu beziehen.

Da bei der Ausschüttelung mit Benzin nur geringe Mengen des Alkaloids in die genannte Flüssigkeit übergingen, und die saure und ammoniakalische Chloroform-ausschüttelung keine qualitativen Verschiedenheiten erkennen liessen, so wurde bei der weiteren Darstellung der Alkaloide zu chemischen und pharmakologischen Zwecken das Ausschüttelungsverfahren in der Weise modificirt, dass nach Ausschüttelung mit Petroläther aus saurer Lösung behufs Entfernung von Verunreinigungen, bei der hierauf ammoniakalisch gemachten Lösung nur Petroläther und Chloroform zur Anwendung kamen.

Nachdem ich mich durch zahlreiche pharmacologische Versuche, von denen im zweiten Theil meiner Arbeit die Rede sein wird, davon überzeugt hatte, dass sowohl das flüchtige wie das feste Alkaloid der *Lob. nicotianaefolia* hinsichtlich ihrer toxischen Wirkung vollkommen dem Lobelin der *L. inflata* entsprechen, nahm ich auch eine Ausschüttelung mit 100 Grm. der Herb. Lob. infl. vor. Die Resultate waren folgende:

1) Petrolätherausschüttelung. Kaliumquecksilberjodid gab einen ziemlich deutlichen, Goldchlorid einen sehr schwachen, Pikrinsäure und Brombromkalium einen schwachen Niederschlag.

Aetherische Salzsäure bewirkte eine nur schwache Trübung.

2) Chloroformausschüttelung. Brombromkalium und Kaliumkadmiumjodid gaben einen sehr starken, Kaliumbichromat und Gerbsäure einen deutlichen, Quecksilberchlorid keinen Niederschlag.

Froehde's Reagens gab keine Rothfärbung.

Bei der *Lobelia inflata* war also das flüchtige Alkaloid in der Petrolätherausschüttelung nur spurweise vorhanden, während in das Chloroform relativ grosse Mengen eines festen Alkaloids übergingen, was auch durch pharmacologische Versuche an Fröschen bestätigt wurde.

Es findet sich demnach sowohl in der *L. inflata* wie in der *L. nicotian.* neben dem flüchtigen Lobelin ein festes (krystallisirbares) Alkaloid, welches bisher nicht bekannt war. Das in der *L. infl.* im Verhältniss zur *L. nicot.* das Lobelin in so geringer Menge nachzuweisen war, erklärt sich daraus, dass bei längerem Aufbewahren der Herb. Lob. infl. ein grosser Theil des Lobelins wegen seiner flüchtigen Beschaffenheit verloren geht, während bei der *L. nicot.* die reichlich vertretenen Samen die Verflüchtigung des Alkaloids hinderten. Auch die Samen der *Lobelia inflata* sind alkaloidreich und geben noch nach langem Aufbewahren eine gute Ausbeute an Lobelin.

Was das feste Alkaloid betrifft, so war ich nicht in der Lage, mich mit den chemischen Eigenschaften desselben näher zu beschäftigen, doch werden augenblicklich eingehende chemische Untersuchungen über die Alkaloide der

L. inflata, speciell über das feste Alkaloid, im hiesigen pharmaceutischen Institute ausgeführt.

Zu pharmacologischen Zwecken isolirte ich die beiden Alkaloide stets aus 150 Grm. der Drogue. Das mit Petroläther ausgeschüttelte und mit ätherischer Salzsäure als salzsaure Verbindung gefällte Lobeliin löste ich in 3 Ccm. destill. Wasser; diese Lösung bezeichne ich in der Folge der Kürze halber als Lös. A. Das durch Ausschüttelung mit Chloroform gewonnene feste Alkaloid, das in Wasser schwerer löslich ist, verwandte ich in Form einer Lösung in 6 Ccm. stark verdünnter Schwefelsäure (1 : 64); ich bezeichne dieselbe in der Folge als Lösung B.

Physiologischer Theil.

Mit den in der oben geschilderten Weise durch Ausschüttelung mit Petroläther und Chloroform gewonnenen Alkaloiden habe ich Versuche an Fröschen, Mäusen, Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt.

Ausser den Versuchen mit den Lösungen A. und B. (cf. S. 24) führte ich einige Controllversuche aus mit den durch Ausschüttelung aus der *Lobelia inflata* isolirten Alkaloiden, die in analoger Weise in Lösung gebracht wurden, und mit schwefelsaurem Lobeliin (von Merck in Darmstadt).

In der Mehrzahl der Versuche applicirte ich das Gift subcutan mit der Pravaz'schen Spritze; bei einigen Versuchen an Katzen injicirte ich dasselbe direct in die Vena jugularis oder femoralis, oder verabreichte es per os mittelst der Schlundsonde. Die Gewichtsbestimmung der Versuchsthiere hielt ich im Hinblick auf die nicht ganz genau bestimmbare Dosirung für überflüssig.

Versuche an Fröschen.

Zu meinen Versuchen an Fröschen, die ich grösstentheils im Frühling ausführte, verwandte ich theils frisch eingefangene Exemplare der *Rana temporaria*, theils solche, die im Pharmacol. Inst. überwintert waren. Die ersteren gingen selbst bei minimalen Dosen fast ausnahmslos in we-

nigen Tagen zu Grunde, während die letzteren eine viel bedeutendere Resistenz gegen das Gift aufwiesen. Im Uebrigen fand ich für das schwefelsaure Lobeliin eine letale Minimaldosis von 0,003, welchem Quantum ca. 0,2—0,3 Ccm. der Lösung A. und B. in ihrer Wirkung entsprachen. — Was die Application des Giftes betrifft, so injicirte ich dasselbe den Fröschen von der Maulhöhle aus in den Lymphsack unterhalb des Unterkiefers. — Meine Versuche mit den Alkaloiden der beiden Lobelien und dem Lobel. sulfur. ergaben für alle drei Versuchsreihen, wie ich gleich hier bemerken will, einerseits fast völlige Uebereinstimmung unter sich, andererseits entsprachen sie auch den von Ott mit dem Procter'schen Lobeliin gemachten Beobachtungen. Doch muss ich gleich an dieser Stelle bemerken, dass ich hinsichtlich der physiologischen Deutung einzelner Erscheinungen, wie ich weiter unten näher ausführen werde, zu Resultaten gelangt bin, die mit denen Ott's nicht ganz übereinstimmen. Ich lasse nachstehend die aus einer grösseren Zahl herausgegriffenen Protocolle einiger Versuche folgen, bei welchen die allgemeine Wirkung Gegenstand der Beobachtung war.

Versuch I.

11./IV. Froschmännchen, Vor dem Versuch Respir. 134, Herzaction 50.

- 4^a. Inject. v. 0,3 Ccm. Lös. A. (15 Grm. d. Drogue).
- 4. 5. Respir. 100, oberflächlich, unregelmässig; Unruhe.
- 4. 10. Bei Berührung ungeschickte Fluchtversuche. Resp. 92, Herzaction 40, Pupillen verengt.
- 4. 15. Resp. 130, Herz 36.

4. 25. Resp. 148, Herz 40, liegt ruhig auf dem Bauche mit auf dem Boden aufgestützten Kopfe.

4. 35. Resp. 154, Herz 36. Beginnende Parese der vorderen Extremitäten.

4. 50. Resp. 160, Herz 36. Liegt unbeweglich da, Reflexe stark herabgesetzt, Cornealreflex erhalten. Beim Berühren erfolgt keine Reaction.

5. 10. Resp. 144, Herz 38. Beim Betupfen mit verd. Schwefelsäure normale Reaction.

5. 30. Resp. 140, Herz 52. Reflexerregbarkeit normal, Parese der Vorderbeine nicht mehr nachweisbar.

5. 50. Resp. 138, Herz 52. Hat sich vollständig erholt.

Versuch II.

13./IV. Froschmännchen. Resp. 144, Herzaction 88.

4. 10. Inject. v. 0,2 Ccm. Lösl. B. (5 Grm.).

4. 12. Resp. 120, Herz 50. Sitzt ruhig, bei Berührung keine Fluchtversuche.

4. 20. Resp. 132, Herz 50. Kann nicht mehr gut hüpfen, kriecht schwerfällig umher. Reflexe erhalten.

4. 30. Resp. 148, Herz 88. Liegt mit auf dem Boden aufgestützten Kopfe. Parese der Vorderbeine.

4. 55. Resp. 194, Herz 100.

5. 10. Resp. 164, Herz 84.

5. 30. Resp. 138, Herz 80.

5. 50. Resp. 138, Herz 80. Hüpfte bei Berührung etwas umher.

6. 10. Resp. 144, Herz 84. Hat sich erholt.

Versuch III.

18./IV. Froschmännchen. Resp. 148, Herzaction 72.

5^h 42^m. Inj. v. 0,6 Ccm. Lös. A. (30 Grm.).

5. 44. Resp. nicht wahrnehmbar, Herzaction 32. Pupillen sehr stark verengt. Auf den Rücken gekehrt bleibt der Frosch in dieser Stellung regungslos liegen. Vorderbeine vollständig gelähmt. Reflexe erhalten.

5. 50. Liegt regungslos. Parese der Hinterbeine, Reflexe in denselben und Cornealreflex erhalten

6. Herz 12. Motilität vollständig aufgehoben. Cornealreflex geschwunden, Reflexe in den Hinterbeinen herabgesetzt. Beim Betupfen der Vorderbeine mit verd. Schwefelsäure treten Reflexzuckungen an den Hinterbeinen auf.

6. 10. Herz 10. Einzelne spontane krampfartige Zuckungen in den hint. Extremit.

6. 30. Herz 9.

6. 55. Der Frosch liegt vollständig reactionslos da. 6 unregelmässige Herzcontractionen in der Minute.

7. 5. Keine Herzaction mehr wahrnehmbar. Herz in Diastole, Vorhöfe mit Blut gefüllt.

Versuch IV.

23./IV. Froschmännchen. Resp. 130, Herzaction 60.

6^h 53^m. Inj. v. 0,5 Ccm. Lös. B. (12 Grm.).

6. 54. Einige schwerfällige Sätze. Resp. nicht wahrnehmbar.

6. 56. Liegt mit auf dem Boden aufgestützten Kopfe da. Pupillen stark verengt. Parese der Vorderbeine, Reflexe erhalten. Herz 24.

7. 5. Herz 16. Vorderbeine vollständig gelähmt. Reflexe herabgesetzt. Beim Betupfen der Vorderbeine mit Schwefelsäure erfolgen Reflexzuckungen in den hint. Extrem.

7. 15. Der Frosch liegt vollkommen schlaff da. Cornealreflex aufgehoben. Sensibilität scheint erhalten. Herz 16.

7. 25. Stat idem. Herz 12.

7. 45. Herz 12. Reflexe sehr schwach.

8. 10. Herz 12, sehr schwach. Reflexe fast ganz geschwunden.

8. 30. Stillstand des Herzens. Herz in Diastole, Vorhöfe mit Blut gefüllt.

Versuch V.

5./V. Froschmännchen. Herzaction 52.

10^h 53^m. Inj. v. 0,015 Lobel. sulf.

10. 54. Bleibt regungslos sitzen, Respir. nicht wahrnehmbar.

10. 55. Vollständige Paralyse der Vorderbeine, Parese der Hinterbeine. Pupillen stark verengt, Reflexe herabgesetzt.

11. 0. Vollständige Paralyse, Herzaction 16.

11. 10. Liegt regungslos auf dem Rücken; einzelne convulsivische Streckungen der Hinterbeine. Cornealreflex geschwunden. Herz 16.

11. 20. Herz 16. Zuckungen in den Hinterbeinen.

11. 45. Liegt vollständig unbeweglich. Herz 14, sehr schwach,

12. 20. Stillstand des Herzens in der Diastole.

Versuch VI.

20/V. Froschmännchen. Herzaction 60.

6^h 5^m. Inject. v. 0,6 C C (15 Gr.) Lös. B. aus d. Lobel. inflata.

6. 6. Macht einige Sätze, bleibt dann ruhig sitzen. Respir. nicht wahrnehmbar.

6. 7. Pupillen stark verengt, Vorderbeine gelähmt Herz 30.

6. 8. Liegt mit auf dem Boden aufgestützten Kopfe regungslos da. Spontane Zuckungen der hint. Extrem. Herz 24.

6. 15. Cornealreflexe geschwunden. Reflexe herabgesetzt. Herz 16.

6. 30. Liegt regungslos. Herz 16.

6. 55. Herzschlag äusserlich nicht wahrnehmbar. Am freigelegten Herzen 12 Contr. sichtbar.

7. 10. Stillstand des Herzens in der Diastole.

Anmerk. Die Wirkung der Lös. A. aus der Lob. infl. war aus Gründen, die ich im ersten Theil meiner Arbeit auseinandergesetzt habe, natürlich nur eine ganz minime, qualitativ jedoch von der des festen Alkaloides nicht verschieden.

Auch mit Froschweibchen wurden Versuche ausgeführt, welche im Ganzen ähnliche Resultate ergaben. Nur war die Resistenz (im Frühjahr nach dem Laichen) eine geringere wie die der Männchen.

Aus den angeführten Protocollen ergibt sich für alle Versuche übereinstimmend folgendes allgemeine Wirkungsbild.

Unmittelbar nach der Injection machen die Frösche einige Sätze, werden jedoch sehr bald in ihren Bewegungen schwerfällig und bleiben dann ruhig auf einem Fleck sitzen. Nach einiger Zeit tritt Störung der Coordination ein; wenn man die Thiere antreibt, machen sie unbeholfene, taumelnde Sätze, wobei sie oft auf die Seite oder den Rücken fallen. Gleichzeitig stellt sich eine Motilitätsstörung in den vorderen Extremitäten ein, welche je nach der applicirten Dosis von einer leichten Parese bis zu vollständiger Paralyse fortschreiten kann. Die Thiere bleiben

schliesslich mit auf dem Boden aufgestützten Kopfe regungslos liegen, während die Parese auch auf die hinteren Extremitäten übergeht; zu einer wirklichen Paralyse kommt es hier aber meist erst kurz vor dem Tode, auch treten hier von Zeit zu Zeit, oft noch kurz vor dem Tode, klonische Zuckungen auf. Die Sensibilität scheint anfangs, besonders bei kleinen Dosen, etwas erhöht zu sein, im weiteren Verlauf bleibt sie, auch bei grossen Dosen, jedenfalls bis zum Ende intact. Die Reflexe bleiben verhältnissmässig lange, oft, wenn auch stark abgeschwächt, bis zum Tode erhalten, dagegen ist der Cornealreflex verhältnissmässig früh aufgehoben. Die Pupillen sind immer, je nach der Grösse der Dosis mehr oder weniger stark verengt. Die Respiration am Kehlsack ist bei grossen Dosen fast unmittelbar nach der Injection nicht mehr wahrnehmbar; bei kleinen Dosen wird sie oberflächlich, unregelmässig, zuerst verlangsamt, dann beschleunigt. Tritt Erholung ein, so sinkt die Respirationsfrequenz allmählich wieder auf das normale Niveau zurück. Die Herzaction sinkt bei grossen Dosen zuerst rapid, dann allmählich und stetig bis zum Tode. Bei kleinern Dosen sinkt die Herzaction anfangs mehr allmählich, steigt hierauf an, oft über die Norm, um im weitem Verlauf, wenn Erholung eintritt, wieder auf die Norm herabzugehen. — Die auffälligsten Symptome sind demnach die eigenthümliche Beeinflussung der Respiration und Herzaction und die Motilitätsstörung. Was letztere betrifft, so fragt es sich, ob sie centralen oder peripheren Ursprungs ist, und ob, wenn Letzteres der Fall, eine Affection der Muskeln oder der peripheren motorischen Nerven vorliegt. Die Prüfung mit dem elektrischen Strom zeigte, dass nach eingetretener Lähmung die Erregbarkeit der Muskulatur noch vollständig erhalten war, dass es also

jedenfalls nicht die Muskeln sind, welche in erster Linie von der Lähmung ergriffen werden. (Nach Ott lässt das Lobelin die Muskelerregbarkeit überhaupt vollkommen intakt; dies kann ich jedoch nicht bestätigen, denn zu Ende des Versuches fand ich dieselbe fast immer nicht unbedeutend herabgesetzt.)

Es fragt sich nun, ob das centrale Nervensystem oder die peripheren motorischen Nerven an der Paralyse theiligt sind. Zur Entscheidung dieser Frage suchte ich zunächst eine Extremität vor dem directen Einfluss des Giftes zu bewahren, indem ich die Gefäße (meist die Arteria und Vena axillaris) unterband; die Abschneidung der Blutzufuhr hatte jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die Lähmungserscheinungen an der betreffenden Extremität, wie folgender Versuch beweist:

Frosch, Art. und Vena axillaris sinistra unterbunden.

10^h 58^m. Inj. v. 0,5 Ccm. Lös. A.

11^h 3^m. Parese beider Vorderbeine.

11^h 10^m. Die Reaction auf elektrische Reize erscheint an allen Extremitäten mit Ausnahme des linken Vorderbeins etwas gesteigert.

11^h 20^m. Elektrische Reize rufen nur schwache Reaction hervor, am rechten Vorderbein etwas schwächer als am linken.

11^h 40^m. Vorderbeine gelähmt.

11^h 55^m Tod.

Ferner führte ich wiederholt folgenden Versuch aus: Ich präparirte bei einem Frosche beiderseits die Ischiadici, durchschnitt den Ischiad. auf der einen Seite und injicirte dann ca. 0,5 Ccm. von der Lös. A. oder B. Reizte man nun nach einiger Zeit den peripheren Stumpf des durchschnittenen Ischiad., so erfolgte starker Tetanus der be-

treffenden Extremität, während Reizung mit derselben Stromstärke an der andern Extremität nur schwache klonische Zuckungen zur Folge hatte: im weiteren Verlauf der Intoxication hörte die Erregbarkeit des intacten Ischiad. ganz auf, während sie im peripheren Theil des durchschnittenen mehr oder weniger deutlich erhalten blieb.

Einige Versuche, bei denen ich nach erfolgter Lobelinwirkung Strychnin injicirte und umgekehrt, ergaben, dass die beiden Gifte sich in ihrer Wirkung gegenseitig aufheben; Durch Unterbindung von Gefäßen wurde keine Modification dieser Erscheinung für die betreffende Extremität bedingt. -- Während also nach Ott bei der Lobelinvergiftung das Rückenmark intact bleibt und die motorischen Nerven gelähmt sein sollen, bin ich nach meinen Versuchen zu dem Schlusse berechtigt, dass das Lobelin (ebenso das feste Alkaloid) vorzugsweise auf das Rückenmark wirkt und zwar in der Weise, dass die Lähmung zuerst rasch den obern Theil des Rückenmarks ergreift und dann mehr allmählich weiter nach unten fortschreitet. Beiläufig möchte ich hier darauf aufmerksam machen, dass auch in Bezug auf die lähmende Wirkung des dem Lobelin nahe verwandten Coniins ebenso widersprechende Ansichten herrschen, denn nach Köl liker, Prevost, Kronecker u. a. werden durch dieses Alkaloid die Endapparate der motorischen Nerven, wie durch Curare gelähmt, während nach Böhm und Tiryakian es sich nur um eine centrale Lähmung handelt, die sich insbesondere auf die Medulla und das Rückenmark erstreckt. -- Was die directe Einwirkung des Giftes auf das Herz betrifft, so trat bei ausgeschnittenen Froschherzen, welche in die Lösungen A. und B. gebracht wurden, meist nach 3—4 schwachen Contractionen Stillstand ein. Dieses rasche Absterben des Herzens ist

wohl in erster Linie auf die Lähmung der cardiomotorischen Ganglien zu beziehen, ausserdem könnte aber auch die Einwirkung des Giftes auf die Herzmuskulatur in Frage kommen. Zur Entscheidung dieser Frage führte ich folgenden Versuch aus:

Ueber das blossgelegte Froschherz zog ich eine feine Fadenschlinge, so dass der obere Theil des Herzens mit den gangliösen Apparaten von dem untern, welcher keine solche enthält, durch die Ligatur getrennt war. Injicirte man nun einen Tropfen Alkaloidlösung in die Vena cava, so stand nach einigen Zuckungen der obere Theil des Herzens mit den Vorhöfen in Diastole still, während der untere Theil des Herzens keine Veränderung in seinem Zustande darbot. Das Entgegengesetzte tritt ein, wenn Digitalis applicirt wird, wo der untere Theil des Herzens in prägnanter Weise sich contrahirt und abblasst.

Es darf also geschlossen werden, dass das Lobelin lediglich auf die nervösen Apparate des Herzens, zuerst vorübergehend reizend, dann lähmend einwirkt.

Die directe Einwirkung auf die quergestreiften Muskeln prüfte ich, indem ich einem Frosche die beiden Gastrocnemii ausschnitt, den einen in destill. Wasser, den andern in der Lösung des Alkaloids liegen liess und dann die Erregbarkeit mit dem Dubois'schen Schlittenapparat prüfte. Die Erregbarkeit der beiden Muskeln verhielt sich folgendermassen:

Zeitangabe	Musk. in dest. Wasser.	Musk. in Lös. A.
1 ^b 12 ^m .	120	120
1 15.	120	115
1. 20.	120	105
1. 35.	115	105

Zeitangabe	Musk. in dest. Wasser.	Musk. in Lös. A.
1. 50.	90	70
2. 0.	90	20
2. 10.	90	0

Die Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln geht also bei directem Contact mit dem Gift in relativ kurzer Zeit vollständig verloren. Dass die Muskelerregbarkeit auch nach subcutan. Inj. des Giftes bedeutend herabgesetzt wird, habe ich bereits oben erwähnt.

Versuche an Mäusen.

Den Mäusen applicirte ich das Gift nur subcutan. Diese Thiere erwiesen sich sehr empfindlich gegen das Gift, indem schon 0,004 schwefelsaures Lobelin oder 0,2 Ccm. der Lösungen A. und B. genügten, um sie in wenigen Minuten zu tödten. Was die Intoxicationerscheinungen betrifft, so laufen die Mäuse unmittelbar nach der Injection etwas umher und bleiben dann ruhig sitzen; nach einigen Minuten fangen sie an zu zittern, treibt man sie an, so bewegen sie sich taumelnd und schwerfällig; es stellt sich Parese der Vorderbeine ein. Zugleich treten heftige klonische Krämpfe in der Nacken und Kiefermuskulatur auf. Die Vorderbeine werden schliesslich vollständig gelähmt, die Thiere können sich dann nicht mehr spontan bewegen, fallen auf die Seite oder bleiben regungslos auf dem Bauche liegen und gehen in kurzer Zeit unter Respirationslähmung zu Grunde. Die Respiration wird zuerst beschleunigt, dann verlangsamt, die Pupillen sind stark verengt. Das Herz befindet sich nach erfolgtem Tode in Diastole. Das wesentlichste Symptom. die Motilitätsstörung tritt also ganz

in derselben Weise auf, wie bei den Fröschen. — Zur Illustration des eben Gesagten diene das folgende Versuchsprotocoll.

7/V. Maus, ausgewachsenes Männchen. Respiration 120.

10^a 40^m. Injection von 0,1 Ccm. Lösung A. (5 Grm.)
Läuft etwas umher, bleibt dann ruhig sitzen.

10. 42. Fängt an zu zittern, die Schnauze wird auf den Boden aufgestützt, der Schwanz steif ausgestreckt. Respiration 120.

10. 46. Stat. idem. Resp. 120.

11. 0. Sitzt ruhig, macht beim Antreiben keinen Fluchtversuch, zittert stark. Respiration 200.

11^a 5. Klonische Krämpfe in den Nackenmuskeln. Kriecht zitternd und taumelnd umher. Resp. 208.

11. 15. Stat. idm. Resp. 208.

11. 25. Parese der Vorderbeine.

11. 40. Stat. idem. Resp. 200.

11. 50. Heftige klonische Krämpfe in den Nacken- und Kiefermuskeln; dieselben lassen sich auch reflectorisch durch äussere Reize hervorrufen.

12. 0. Liegt ruhig. Resp. 136.

12. 20. Resp. 128.

12. 35. Versucht sich zu bewegen, Vorderbeine vollständig gelähmt.

12. 55. Liegt regungslos da. Resp. 18. Krampfartige Contractionen des Zwerchfells.

1. 10. Tod. Herz in Diastole.

Versuche an Kaninchen.

Versuch I.

10./V. Junges Kaninchen. Resp. 180.

12^a 44^m. Inj. von 0,3 Ccm. Lös. B. (7 gr.)

12. 46. Sitzt ruhig. Resp. 120.

12. 49. Resp. 76. Pupillen eng.

12. 50. Starkes Zittern. Resp. 140, unregelmässig.

Läuft etwas umher.

12. 51. Inj. von 0,3 Ccm. B.

12. 52. Zittert noch stärker. Resp. 116.

1. Resp. 84.

1. 5. Stat. idem. Resp. 72.

1. 20. Resp. 84.

1. 25. Inj. von 0,3 Ccm. B.

1. 26. Resp. 60. Sitzt regungslos mit halb geschlossenen Augen. Parese der Vorderbeine.

1. 30. Liegt regungslos, der Kopf ist auf den Boden gesunken, wird aber von Zeit zu Zeit mit schwankenden Bewegungen erhoben. Resp. 60.

1. 40. Beim Aufrichten des Thieres sinkt der Kopf sofort wieder auf den Boden.

Vorderbeine vollständig gelähmt.

1. 45. Klonische Krämpfe in den Nacken- und Kiefermuskeln. Liegt regungslos auf der Seite.

1. 50. Tod.

Versuch II.

12./V. Grosses Kaninchen. Resp. 172. Herzaction 140.

11^a 49^m. Inj. von 1 Ccm. Lös. A. (50 g).

11. 50. Unruhe, Resp. 124, unregelmässig.

11. 55. Schmeckbewegungen. Pupillen etwas verengt.
Resp. 120. Herzaction 100.

12. Unruhe, Zittern, leckt sich das Maul. Sitzt mit halb geschlossenen Augen da. Resp. 88. Herz 100.

12. 15. Bewegungen schwerfällig. Resp. 152. Herz 68.

12. 28. Inj. von 1 Ccm. A.

12. 29. Resp. 124. Herz 160. Zittert stark.

12. 35. Resp. 132. Herz 200.

12. 45. Sitzt ruhig. Resp. 88. Herz 132.

1. Resp. 156. Herz 132.

1. 30. Resp. 116. Herz 136. Sitzt ruhig, das Zittern hat aufgehört.

2. Hat sich erholt, nur scheinen die Bewegungen noch etwas schwerfällig.

Aus den angeführten Versuchsprotocollen ist ersichtlich, dass das allgemeine Wirkungsbild im Wesentlichen dasselbe ist, wie bei Mäusen. Die Herzaction wird zuerst verlangsamt, dann beschleunigt, und zwar bis über die Norm, wird also in derselben Weise beeinflusst wie bei Fröschen. Die Respiration wird nicht in so typischer Weise alterirt; sie wird sehr unregelmässig, im Allgemeinen verlangsamt. Die klonischen Krämpfe der Nacken- und Kiefermuskeln bei Kaninchen und Mäusen sind wohl auf eine Reizung im Gebiet der Medulla oblongata zu beziehen. — Ott beobachtete bei Kaninchen ganz dieselben Erscheinungen.

Versuche an Katzen.

Den Katzen applicirte ich die Alkaloide, wie erwähnt, per os, subcutan und intravenös. Im letzteren Falle wirkte das Gift natürlich am stärksten, per os am schwächsten.

Ich konnte nur mit verhältnissmässig kleinen Dosen experimentiren, da das Material leider nicht ausreichte, um eingehendere Untersuchungen mit grossen Dosen anzustellen. Bei Katzen, denen aus später zu erörternden Gründen die Vagi durchschnitten waren, trat jedoch in einem Falle von intravenöser, und in zwei Fällen von subcutaner Injection v. 0,5—1 Ccm. A. oder B. der Tod bereits in wenigen Minuten ein; die Section ergab in allen 3 Fällen die Symptome der Erstickung, doch erscheint es fraglich, ob der rapid letale Ausgang in diesen Fällen allein auf die Wirkung des Giftes zu beziehen war, besonders da Katzen die beiderseitige Vagotomie meistens nicht lange zu überstehen pflegen. — Das Sectionsprotocoll eines dieser Fälle, wo bei einem vagotomirten Kater nach Inj. von 1 Ccm. Lös. B. in 3 Minuten der Tod eintrat, lasse ich nachstehend folgen:

Zunge zwischen den Zähnen eingeklemmt.

V. jugularis und cavae mit dunklem, flüssigen Blut gefüllt.

Larynx- und Trachealschleimhaut blass, stellenweise injicirt; auf ersterer schaumige Flüssigkeit.

Lungen. An den oberen Lappen Emphysem, im Uebrigen überall Oedem und starke Hyperämie; subpleurale Ecchymosen.

Herz rechts mit dunklem, flüssigen Blut gefüllt.

Leber blutreich.

Gallenblase leer.

Milz wenig blutreich.

Nieren ebenso.

Magen stark angefüllt, Schleimhaut blass.

Dünndarm. Schleimhaut normal.

Dickdarm mit Koth gefüllt.

Harnblase stark contrahirt, enthält wenig Flüssigkeit.

Rückenmark und Medulla oblong. weisen nichts Abnormes auf. —

Nach subcutaner Injection von Procter'schem Lobeliin in kleinen Dosen bis zu 0,06 wurde bei Katzen beschleunigte Respiration, Mydriasis, Erbrechen und mehrstündige Prostration beobachtet (Husemann). Dieselben Erscheinungen fand ich bei Injection von 1—2 Ccm. Lös. A. oder B. und 0,03—0,06 schwefelsaurem Lobeliin, wie aus folgendem Versuch ersichtlich:

Grosser Kater.

12^h 25^m. Inj. v. 1 Ccm. B. (25 g.)

12. 26. Legt sich nieder. Resp. 28.

12. 29. Verhält sich ruhig, leckt sich das Maul Resp. 26

12. 35. Pupillen etwas erweitert Resp. 44, unregelmässig.

12. 36. Starkes Erbrechen.

12. 45. Erbricht etwas. Resp. 74.

12. 50. Erbrechen. Resp. 30.

1. 10. Liegt auf der Seite mit halb geschlossenen Augen. Resp. 16.

1. 30. Hat sich wieder aufgerichtet. Resp. 20.

2. 0. Hat sich vollständig erholt. Bei der Darreichung des Giftes per os war ungefähr die doppelte Quantität erforderlich, um dieselben Erscheinungen hervorzurufen. Der Einfluss des Giftes auf die Temperatur und Respiration ist aus folgendem Versuch zu ersehen.

Grosser Kater.

Respir. 32. Temper. 38,7.

h. m.	Inj. v. 1 Ccm. B	(25 g.)
5 5	64	38,75
5 6	60	38,65
5 7	56	38,6
5 8	60	38,4
5 12	48	38,3
5 15	48	28,2
5 18	52	38,0 Unruhe.
5 20	52	37,9
5 25	40	37,5
5 35	40	37,3
5 40	60	37,0 Grosse Unruhe.
5 55	40	36,8
6 0	40	36,6
6 12	36	36,5
6 15	32	36,4
6 20	32	36,4
6 25		

Wie aus obigem Protocoll hervorgeht, trat also im Lauf einer Stunde eine Temperaturerniedrigung um 2,3° C. ein, nach vorausgegangener minimaler Temperaturerhöhung im Laufe der ersten Minute; das Sinken der zuerst gesteigerten Respirationsfrequenz geht Hand in Hand mit dem Abfall der Temperatur; vielleicht ist sie von diesem Factor in gewissem Grade abhängig. Dasselbe Verhalten der Temperatur beobachtete Ott bei Katzen und Kaninchen.

Was das Erbrechen nach subcutaner Injection der beiden Alkaloide betrifft, so habe ich diesem Gegenstande besondere Aufmerksamkeit zugewandt und auf Grund von

nicht publicirten Erfahrungen von v. Openchowski, die er über die Wirkung verschiedener Brechmittel gesammelt hat, gleichfalls einige experimentelle Untersuchungen in dieser Richtung angestellt.

Bevor ich zu meinen diesbezüglichen Versuchen übergehe, halte ich eine kurze Uebersicht über einige einschlägige Arbeiten für geboten.

Es ist zuerst von Tantini¹⁾ der experimentelle Nachweis geliefert worden, dass die Fähigkeit der Cardia einen wesentlichen Factor beim Brechacte bildet.

Später ist von Schiff²⁾ die active Dilatation der Cardia als wesentliche und primäre Erscheinung beim Erbrechen nachgewiesen worden. Die Kräfte, welche hierbei in Frage kommen, sucht Schiff in den Zügen glatter Muskelfasern, die als Längsfasern vom untersten Theil des Oesophagus sich in einer Länge von ca. 5–6 Cm. in die Magenwandungen fortsetzen, in der Art, dass sie daselbst nach allen Seiten auseinanderstrahlen. Die Innervation dieser Muskelzüge wird nach Schiff durch centrifugale Vagusfasern vermittelt, welche wahrscheinlich mit den Wurzeln des N. accessorius aus dem Centralorgan austreten. Nach Schiff erbrechen beiderseits vagotomirte Thiere öfters gar nicht, in anderen Fällen ist dieser Act wenig oder gar nicht gestört. Schiff führt die letztere Erscheinung darauf zurück, dass nach der Durchschneidung der Vagi die rhythmische Erschlaffung und Contraction am untersten Oesophagusabschnitte gestört ist und nun zufälligerweise die Contraction des Diaphragma und der Bauch-

1) Omodei, annal. univers. des med. XXXI, 1824.

2) Leçons s. l. physiol. d. l. digestion II p. 455 und Moleschott, Unters. X. p. 353. 1867.

muskeln mit einem Offenstehen der Cardia coincidiren kann, wodurch dann trotz des gestörten normalen Nerveneinflusses Erbrechen zu Stande kommt. Schiff erwähnt auch Fälle, in denen bei Menschen, die an gewissen Störungen im Nervensystem litten, Brechmittel kein Erbrechen hervorrufen konnten, trotz der angestrengtesten Thätigkeit des Diaphragma und der Bauchmuskeln. In gewissem Sinne übereinstimmend mit der letztgenannten Beobachtung¹⁾ ist eine Mittheilung von Goltz²⁾ über die Bewegungen der Speiseröhre und des Magens der Frösche. Nach Goltz ruft Zerstörung des Gehirns und Rückenmarks, ebenso Durchschneidung beider Vagusnerven bei Fröschen lebhafte Bewegungen des Magens und andauernde Contraction des Oesophagus hervor. Dieselbe Erscheinung kam, wahrscheinlich auf reflectorischem Wege durch Vermittelung der Medulla oblong., bei intensiver Reizung der äussern Haut oder der Baueingeweide zu Stande.

Studien über das Erbrechen liegen ferner von Greve³⁾ vor, welcher zu seinen Versuchen ausschliesslich das Apomorphin benutzte. Greve controlirte zunächst die Versuche von Quehl³⁾, nach welchem bei durchschnittenen Vagi auf Injection von Apomorphin niemals Erbrechen erfolgen soll. Es gelang Greve bei Elimination der ziemlich bedeutenden Fehlerquellen, unter denen Quehl gearbeitet hatte, nachzuweisen, dass sowohl bei durchschnittenem Vagus, wie auch bei durchschnittenem Vago-sympathicus nach Apomorphininjection stets Erbrechen erfolgt. Greve suchte nun ferner die Bahnen kennen zu lernen, auf denen

1) Pflüger, Arch. für Physiol. VI. p. 588. 1875.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1874. Nr. 28.

3) Inaugural-Dissertation 1873.

die durch das Brechmittel veranlasste Erregung sich fortpflanzt. Er führte zu diesem Behufe eine Reihe von Versuchen mit Rückenmarksdurchschneidung aus, nach welchen bei Durchschneidung des Brustmarkes im obern Theil bis herab zum 6. Brustwirbel kein Erbrechen eintrat, wohl aber bei Durchschneidung unterhalb dieses Wirbels. Greve nimmt daher an, dass die Bahnen, durch welche die Erregung von dem Brechcentrum zu den am Brechacte theilhaftigen Organen sich fortpflanzt, durch das Rückenmark bis zur Mitte des Brustmarks verlaufen. Aus neuerer Zeit liegen von Dr. v. Openchowski¹⁾ Untersuchungen vor über die Innervation der Cardia durch die Nervi pneumogastrici. Auf Grund mikroskopisch-anatomischer Untersuchungen bei Kaninchen fand v. Openchowski an der Cardia gesonderte, mit dem Vagus und Sympathicus in Zusammenhang stehende Nervenapparate, welche den Charakter peripherer Centren zu tragen scheinen. v. Openchowski, der durch eine neue Methode die Vorgänge an der Cardia unter verschiedenen Eingriffen zuerst graphisch registrierte, gelangte zum Resultat, dass im Vago-sympathicus erregende und hemmende Fasern zur Cardia ziehen, Nervi constrictores und N. dilatator cardiae des Autors. Die Cardia befindet sich für gewöhnlich in einem ziemlich bedeutenden Tonus, welcher durch hemmende Innervation von Seiten centrifugaler, anatomisch isolirbarer Fasern vermindert resp. aufgehoben werden kann. Nach diesen Versuchen sind es also wesentlich periphere, unter dem Einfluss des Vago-sympathicus stehende Centren, von denen die Erweiterung der Cardia abhängt.

1) Centralblatt f. d. med. Wiss. 1883, Nr. 31. und Verhandl. der Physiol. Gesellsch. in Berlin in Du Bois-Reymond's Archiv. 1883. S. 454.

Was nun meine Versuche über den Brechact betrifft, so habe ich ebenso wie Greve, mehrere Versuche mit Durchschneidung der Vagi u. Sympathici, sowie mit Durchschneidung des Rückenmarks resp. partieller Zerstörung desselben angestellt. Was die Technik bei meinen Versuchen betrifft, so wurden der Vagus u. Sympathicus am mittleren Halstheile durchtrennt und einige Minuten nachher das Gift injicirt, in einigen Fällen auch per os verabreicht. Die Rückenmarksdurchschneidung führte ich unter Anlegung einer möglichst geringen Fleischwunde in der Weise aus, dass ich einen Wirbelbogen mit der Knochenzange entfernte und dann das Rückenmark durchtrennte. Die Wunde wurde jedesmal sorgfältig vernäht und der Brechversuch erst nach der Entfesselung des aufgebundenen Thieres und nach möglichst vollständiger Erholung von der Chloroformnarkose vorgenommen.

Ich verzichte auf die Wiedergabe der einzelnen Versuchsprotocolle, da es mir am zweckmässigsten schien, die Resultate meiner Versuche in einer kurzen tabellarischen Uebersicht zusammenzufassen.

Versuchs- thier.	Vorher ausgeführte Operation.	Applicirte Dosis.	Zeitpunkt des Erbrechens.	Bemerkungen.
Katze Nr. I.	—	1 Ccm. B.	Nach 10 Min.	
» II.	—	0,03 Lobelin.	» 14 »	
» III.	Vago-symp. durchschnitt.	2 Ccm. B.	» 20 »	
» IV.	Vago-symph. durchschnitt.	0,03 Lobelin.	» 80 »	
» V.	Vago-symph. durchschnitt.	0,06 Lob. per os.	» 27 »	
» VI.	Vago-symph. durchschnitt.	0,06 Lob. per os.	Kein Erbrechen.	Nur Brechbeweg.
» VII.	Phrenici durchschnitten.	1 Ccm. B.	Nach 6 Min.	Schwaches Erbrech.
» VIII.	Rückenmark am 8. Wirbel durchschnitten.	2,5 Ccm. B.	» 12 »	Starkes Erbrechen.
» IX.	Rückenmark am 5. Wirbel durchschnitten.	0,08 Lobelin.	» 36 »	
» X.	Rückenmark am 4. Wirbel durchschnitten.		Kein Erbrechen.	Nur Brechbeweg.
» XI.	Rückenmark am 1. Brustw. durchschnitten.	3 Ccm. B.	» »	Starke Brechbeweg.
» XII.	Rückenmark zwischen 5. u. 6. Wirbel durchschnitten.	4 Ccm. B.	» »	Nur starke Brechb.
		3 Ccm. B.	» »	Nur Brechbewegung.

Zu dieser Tabelle muss ich noch bemerken, dass in allen Fällen, in denen kein Erbrechen eintrat, die stets beobachteten, oft sehr ausgiebigen Brechbewegungen sich schon nach ca. 10–15 Minuten einstellten.

Aus der obigen Zusammenstellung ergibt sich, dass bei Durchschneidung der Vagi und Sympathici mit Ausnahme eines Falles, wo 0,06 Lobelin per os verabreicht waren, stets Erbrechen eintrat, dass dieses Erbrechen aber, selbst bei Anwendung verhältnissmässig grosser Dosen, immer etwas später erfolgte, als unter normalen Verhältnissen.

Die Durchschneidung der N. phrenici hatte gar keinen Einfluss auf die Auslösung des Brechactes. Nach Durchschneidung des Rückenmarks im untern Theile der Brustwirbelsäule erfolgt gleichfalls Erbrechen, nach Durchschneidung resp. Zerstörung der obern Hälfte des Brustmarks trat dagegen niemals Erbrechen ein. Was also die Vagus- und Rückenmarksdurchschneidungen betrifft, so bin ich mit dem Lobelin und dem festen Alkaloid zu denselben Resultaten gelangt, wie Greve mit dem Apomorphin.

Greve vermuthet, dass der von ihm für das Apomorphin nachgewiesene Modus des Mechanismus des Brechactes überhaupt allgemeine Gültigkeit habe, es findet jedoch, wie ich einer gütigen Mittheilung Dr. v. Openchowski's entnehme, für Cuprum sulfur. und Tart. stib. ein entgegengesetztes Verhalten statt. Während Greve in den Schlussätzen seiner Arbeit ausdrücklich hervorhebt, dass der Magen absolut keinen Antheil am Brechacte habe, bin ich durch meine Versuche zu entgegengesetzten Resultaten gelangt. In der Arbeit des genannten Autors fehlt jede Andeutung darüber, ob in den Fällen von hoher Rückenmarksdurchschneidung, in denen kein Erbrechen eintrat, sich wenigstens Brechbewegungen einstellten oder nicht; bei meinen entsprechen-

den Versuchen traten, wie oben bemerkt, solche stets ein und waren oft sehr ausgiebig und angestrengt, ohne jemals zu einem Resultat zu führen. Die Erklärung für diese auffallende Erscheinung fand sich bei Freilegung der Cardia am lebendigen Versuchsthier. Bei hoher Rückenmarksdurchschneidung (entsprechend dem 1^{ten} bis 5^{ten} Brustwirbel) zeigte sich die Cardia stark contrahirt; es trat zwar zeitweilige Erschlaffung ein, aber bei jeder erneuten Brechbewegung contrahirte sich die Cardia so stark, dass sie als dünner Strang erschien und vom Mageninhalt Nichts in den Oesophagus gelangen konnte. Es zeigen also diese Versuche, dass das Brust Rückenmark einen wesentlichen Einfluss auf das Zustandekommen des Erbrechens ausübt, welcher Art aber derselbe ist, bedarf einer nähern experimentellen Begründung. — Leider konnte ich diese interessante Thatsache nicht weiter verfolgen; hoffentlich sind genauere Untersuchungen über diesen wichtigen Gegenstand bald zu erwarten.

Um die Wirkung der Alkaloide auf den Blutdruck zu untersuchen, stellte ich eine Reihe von Blutdruckversuchen an, welche folgende Resultate ergaben:

Nach Injection von kleinen Dosen tritt zunächst ein ziemlich rapides Steigen des Blutdrucks ein, während gleichzeitig die Pulsfrequenz sinkt; allmählich fängt dann der Blutdruck wieder an zu sinken, während gleichzeitig die Pulsfrequenz wieder bis zur Norm ansteigt.

Unterbricht man bei leichter Intoxication während der Steigerung des Blutdrucks die Respiration, so erzielt man noch eine geringe Steigerung, bei stärkerer Intoxication tritt jedoch keine Veränderung des Blutdrucks ein.

Im ersteren Falle ist also die Erregbarkeit des vasomotorischen Centrum noch bis zu einem gewissen Grade er-

halten, während sie bei stärkerer Intoxication vollständig verloren geht. Wird die künstliche Respiration wieder eingeleitet, so steigt der Blutdruck immer mehr oder weniger an, was auf vermehrte Herzarbeit zurückzuführen ist.

Was das Verhalten des N. vagus betrifft, so werden bei kleinen Dosen die hemmenden Vagusfasern bis zu einem gewissen Grade gelähmt, so dass man bei Reizung eine nur unbedeutende Erniedrigung des Blutdrucks erzielt, während bei grössern Dosen die Hemmung ganz ausfällt, so dass sich häufig eher eine leichte Blutdrucksteigerung beobachten lässt.

Bei Reizung des N. cruralis tritt ein rapides, reflectorisches Steigen des Blutdrucks ein und zwar auch in einem Stadium, wo die hemmende Wirkung des Vagus bereits ganz aufgehoben ist. Bei Anwendung grösserer Dosen bleibt auch die Reizung des Cruralis ohne Einfluss auf den Blutdruck. Auch hier zeigt es sich also, dass die Erregbarkeit des Gefässcentrums bei kleinen Dosen erhalten bleibt, während sie bei grössern vollständig verloren geht.

Reizung des Halsmarkes in der Gegend des ersten Halswirbels hat bei vollständiger Intoxication keine Veränderung des Blutdrucks zur Folge, erst bei eintretender Erholung von derselben macht sich unter diesem Angriff eine leichte Blutdrucksteigerung bemerkbar.

Das oben geschilderte Verhalten des Blutdrucks wurde auch von Ott bei Anwendung kleiner Dosen beobachtet; bei Anwendung sehr grosser Dosen trat dagegen sofort Sinken des Blutdrucks ein.

Leider war ich wegen mangelnden Materials nicht in der Lage, eingehendere Untersuchungen in dieser Richtung anzustellen.

Die Protocolle zweier Blutdruckversuche lasse ich nachstehend folgen:

I. Versuch.

Katze, tracheotomirt und curarisirt, Vagi beiderseits freigelegt. Carotis dextra mit dem Manometer verbunden.

Zeitangabe. h. m.	Mittl. Blutdruck.	Pulsfrequenz in 10 Secund.	Bemerkungen.
10 10	110	21	
10 15	108	21	Inj. v. 0,5 Ccm. B. (12 g.) in die V. jugularis.
10 15 10	112	21	
" " 20	150	19	
" " 30	204	16	
" 16 —	192	15	
" 17 —	196	17	
" 18 —	172	17	
" 19 —	152	18	
" 20 —	140	17	
" 25 —	138	17	Künstl. Resp. unterbroch.
" 25 10	144	17	
" " 30	148	17	
" " 40	166	17	
" 27 10	142	18	Resp. wieder eingeleitet.
" " 30	158	19	
" 28 30	138	19	
" 37 —	58	21	Vagi durchschnitten
" " 30	58	21	
" 38 —	60	20	Inj. v. 0,5 Ccm. B.
" " 30	68	19	
" 38 40	96	19	
" " 50	122	20	
" 39 —	136	20	
" 40 30	126	19	Respir. unterbrochen.
" " 40	126	19	

Zeitangabe. h. m.	Mittl. Blutdruck.	Pulsfrequenz in 10 Secund.	Bemerkungen.
" 41 50	166	18	Resp. eingeleitet.
" 42 10	172	19	
" 49 30	40	18	
" 50 —	42	18	Recht. Vagus bei 50 Mm. Rollen- abst. gereizt.
" " 20	36	16	
" " 50	40	15	R. Vag. bei 20 Mm. Rollenab- stand gereizt.
" 51 —	40	15	
" " 50	38	16	Reizung unterbrochen.
" 52 —	36	16	
" 55 —	46	18	Link. Vagus gereizt. Rollen- abst. 20.
" " 40	34	16	Reiz. unterbrochen.
" 57 —	42	16	Link. Vagus gereizt.
" " 30	44	16	Reiz. unterbrochen.
" 58 —	48	17	Recht. Vagus gereizt. Rollen- abstand 0.
" " 20	50	15	
" " 45	52	16	Reiz. unterbrochen.
11 1 —	60	17	N. cruralis gereizt.
" " 10	80	17	
" " 20	112	18	
" " 30	132	18	Reiz. unterbrochen.
" 3 —	106	17	R. Vagus gereizt.
" " 50	94	15	Reiz. unterbrochen.
" 22 —	46	19	Inj. v. 1 Ccm. B.
" " 10	50	18	
" " 30	46	15	
" 48 —	20	14	Respir. unterbrochen.
" 49 30	18	13	Respir. eingeleitet.
" 50 —	16	15	Cruralis gereizt. Rollabst. 20.
" " 30	16	13	Reiz. unterbrochen.
" 54 —	16	13	Cruralis gereizt. Rollabst. 0.

Zeitangabe. h. m.	Mittl. Blutdruck.	Pulsfrequenz in 10 Secund.	Bemerkungen.
" " 30	16	13	Reiz. unterbrochen.
" 55 10	16	13	Vagus gereizt. Rollabst. 0.
" 56 —	16	13	Reiz. unterbrochen.
" " 30	18	14	Respir. unterbrochen.
12 — 20	16	13	Respir. eingeleitet.
" 1 20	12	15	Inj. von 1 Ccm. B.
" 2 20	6	11	
" 3 "	4	—	Herz freigelegt. Am rechten
" 4 "	0	—	Ventrikel schwache Contractio- nen, linker Ventrik. gelähmt.

II. Versuch.

Katze, tracheotomirt und curarisirt. Künstl. Athmung Vagi freigelegt, Carotis dextr. mit dem Manometer verbunden. Rückenmark in der Gegend des 2. Halswirbels mit den Electroden eines Inductionsapparates in Verbindung gebracht.

Zeitangabe. h. m.	Mittl. Blutdruck.	Pulsfrequenz in 10 Secund.	Bemerkungen.
	50	16	
11 31	50	16	Inj. v. 0,6 Ccm. Lös. A. in d. V. jugular. Beginn der Injection.
" 32 50	102	14	Ende der Injection.
" 33 20	120	16	
" " 50	110	16	Respiration unterbrochen.
" 34 30	90	16	
" 35 "	70	15	Respiration eingeleitet.
" 36 "	76	16	
" " 40	68	16	Recht. Vagus durchschnitt.
" " 50	70	22	
" 37 10	68	17	Link. Vagus durchschnitt.

Zeitangabe. h. m.	Mittl. Blutdruck.	Pulsfrequenz in 10 Secund.	Bemerkungen.
" " 30	66	18	
" 38 —	66	17	Inj. v. 0,2 Ccm. B.
" " 20	68	16	
" 40 30	62	15	Reizung des Halsmarks. Rollenabstand 20.
" " 45	62	15	Reiz. unterbrochen.
" 41 30	58	15	Reiz. des Halsmarks. Rollenabst. 15.
" " 50	56	15	Reiz. unterbrochen.
" 42 30	50	15	Reiz. d. Halsmark. Rollenabst. 5.
" 43 —	52	15	Reiz. unterbrochen.
" " 30	62	15	Reiz. d. Halsmarks. Rollenabst. 0.
" " 40	62	15	Reiz. unterbrochen.
" 45 —	50	15	Linker Vagus gereizt. Rollenabst. 10.
" 46 —	58	14	Reiz. unterbrochen.
" 47 —	46	14	Rechter Vagus gereizt. Rollenabst. 10.
" " 30	46	13	Reiz. unterbrochen.
" 59 30	44	13	Halsmark gereizt. Rollenabst. 0.
12 — 5	46	13	Reiz. unterbrochen.
" 5 —	36	13	Linker Vagus gereizt. Rollenabst. 0.
" " 40	30	13	Reiz. unterbrochen.
" 8 30	44	12	Halsmark gereizt. Rollenabst. 0.
" 9 "	74	13	Reiz. unterbrochen.
" 12 —	48	12	Inj. v. 1 Ccm. Lös. A.
" " 20	54	10	
" " 50	70	10	
" 17 —	60	12	Halsmark gereizt. Rollenabst. 0.
" " 30	68	11	Reiz. unterbrochen.

Zeitangabe.		Mittl. Blutdruck.	Pulsfrequenz in 10 Secund.	Bemerkungen.
h.	m.			
„	20	—	46	12 Halsmark gereizt. Rollenabstand 0.
„	„	20	46	11 Reiz. unterbrochen.
„	25	—	46	10 Rechter Vagus gereizt. Rollenabstand 0
„	26	—	48	10 Reiz. unterbrochen.
„	30	—	38	10

Versuche an Hunden.

Zu diesen Versuchen benutzte ich ausschliesslich kleine Hunde, denen ich die Lösungen der Alkaloide in Dosen von 1—2 Ccm. applicirte.

Die detaillirte Schilderung dieser Versuche unterlasse ich, da das Vergiftungsbild im Allgemeinen vollkommen mit dem bei Katzen übereinstimmt. Bemerken muss ich nur, dass bei Hunden ungefähr 20—30 Minuten nach der subcutanen Injection zuweilen heftige Diarrhoe auftrat, welche Erscheinung ich bei den übrigen Versuchsthiere nie beobachtet habe. Ausserdem stellte sich das Erbrechen etwas früher ein als bei Katzen, sogar bei vagotomirten Thieren bereits 4—5 Minuten nach der Injection.

Untersuchungen über die Ausscheidung des Lobeliins und des festen Alkaloids aus dem thierischen Organismus.

Was die Schicksale der genannten Alkaloide im thierischen Organismus betrifft, so habe ich auch in dieser Richtung einige Untersuchungen angestellt. Die Versuche, die durch subcutane Injection in die Blutbahn gebrachten Alkaloide im Mageninhalt und im Harn nachzuweisen, ergaben sämmtliche positive Resultate. Da die Prüfung mit den Gruppenreagentien keine Abweichungen von dem im chemischen Theil geschilderten Verhalten darbot (Lobelin

gab mit Kaliumquecksilberjodid, das feste Alkaloid mit Jodjodkalium und Kaliumkadmiumjodid besonders deutliche Reaction) so unterlasse ich die detaillirte Wiedergabe der einzelnen Versuche. Als Beispiel mögen folgende zwei Versuche dienen:

Versuch I.

Der Mageninhalt eines Hundes, der 20 Minuten nach subcutaner Injection von 1 Ccm. Lösung A getödtet wurde, wird zuerst mit Petroläther, dann mit Chloroform ausgeschüttelt; die Prüfung mit den Gruppenreagentien ergab Folgendes:

I. Petrolätherausschüttelung.

Pikrinsäure und Jodjodkalium gaben eine sehr schwache Spur eines Niederschlages,

Goldchlorid nichts, Kaliumquecksilberjodid einen deutlichen Niederschlag.

II. Chloroformausschüttelung.

Jodjodkalium gab eine sehr geringe Trübung, Pikrinsäure und Goldchlorid einen deutlichen, Kaliumquecksilberjodid einen starken Niederschlag.

Versuch II.

Der Mageninhalt einer Katze, die 15 Minuten nach subcutaner Injection von 1 Ccm. Lös. B. getödtet wurde, wird mit Petroläther und Chloroform ausgeschüttelt.

Die Resultate waren folgende:

I. Petrolätherausschüttelung.

Pikrinsäure gab eine sehr schwache Trübung, Goldchlorid Nichts, Kaliumquecksilberjodid schwache Spur eines Niederschlages, Jodjodkalium einen etwas deutlichen Niederschlag

II. Chloroformausschüttelung.

Goldchlorid gab schwache Trübung, Pikrinsäure, Jodjodkalium, Kaliumkadmiumjodid gaben einen sehr deutlichen Niederschlag.

Bei der Untersuchung des Harnes nach subcutaner Injection derselben Dosis waren die angeführten Reactionen noch viel deutlicher ausgeprägt. Bemerkenswerth ist, dass das flüchtige Alkaloid im Organismus zum Theil eine Umwandlung in das feste zu erleiden scheint, ebenso vielleicht umgekehrt das letztere eine allerdings nur geringe Umwandlung in das flüchtige.

Die Resultate meiner diesbezüglichen Untersuchungen lassen sich kurz dahin zusammenfassen, dass die beiden Alkaloide der *L. nicot.* zum grössten Theil (ob unzersetzt?) verhältnissmässig rasch aus dem Körper eliminirt werden, und zwar scheint der grössere Theil durch die Nieren, der kleinere Theil zunächst durch die Schleimhaut des Magendarmkanals ausgeschieden zu werden, wobei ich die Frage offen lassen muss, in welchem Masse von hieraus wieder eine Rückkehr in die Blutbahn durch Resorption stattfindet.

Die Resultate meiner Arbeit lassen sich kurz in folgendes Resumé zusammenfassen:

1) Die *Lob. nicotianaefolia* und *inflata* enthalten ausser dem Lobeliin ein festes Alkaloid.

2) Das von mir aus den genannten Pflanzen dargestellte salzsaure Lobeliin, das schwefelsaure Lobeliin von Merck und das feste Alkaloid der beiden Lobelien stimmen qualitativ in ihrer toxischen Wirkung vollkommen überein,

3) Die genannten Alkaloide wirken lähmend auf das Rückenmark, in der Weise, dass die Lähmung allmählich von oben nach unten fortschreitet. (Nach Ott bleibt das Rückenmark intact, während die motorischen Nerven gelähmt werden.)

4) Sie wirken zuerst reizend, dann lähmend auf die herzbewegenden Ganglien.

5) Sie setzen die Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln herab.

6) Sie wirken analog dem Apomorphin erregend auf das Brechcentrum; die Erregung wird in derselben Weise, wie es für das Apomorphin nachgewiesen ist, durch das Rückenmark fortgepflanzt.

7) Im Uebrigen stimmt die toxische Wirkung der bei den Alkaloide mit den von Ott mit dem Procter'schen Lobeliin gemachten Beobachtungen überein.

8) Beide Alkaloide werden in kurzer Zeit aus dem Organismus ausgeschieden.

Thesen.

1. Die Lobeliaceen enthalten ein festes Alkaloid, das in toxischer Hinsicht dem Lobeliin entspricht.
 2. Das Lobeliin steht als Emeticum an Sicherheit der Wirkung dem Apomorphin nicht nach.
 3. Für die Wirkung der vegetabilischen Emetica ist die Function des Rückenmarks von wesentlicher Bedeutung.
 4. Der Gebrauch der Chinapraeparate zum Zweck einer roborirenden Behandlung ist zu verwerfen.
 5. Das beste Antigonorrhoeicum ist eine 2—4 procentige Resorcinlösung als Injection.
 6. Das Rauchen ist aus hygieinischen Rücksichten zu empfehlen.
-